



KARYA TULIS AKHIR

**Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*) terhadap
Sel Fibroblas dan Mononuklear pada Luka Eksisi Tikus Putih Jantan (*Rattus
novergicus strain wistar*)**

Oleh :

Emeralda Cintya Fikrotul Mar'ah

201310330311021

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG

2017

KARYA TULIS AKHIR

**Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*) terhadap
Sel Fibroblas dan Mononuklear pada Luka Eksisi Tikus Putih Jantan (*Rattus
novergicus strain wistar*)**

KARYA TULIS AKHIR

Diajukan kepada
Universitas Muhammadiyah Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan
Dalam Menyelesaikan Program Sarjana
Fakultas Kedokteran

Oleh :

**EMERALDA CINTYA FIKROTUL MAR'AH
201310330311021**

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG
FAKULTAS KEDOKTERRAN
2017**

**LEMBAR PENGESAHAN
HASIL PENELITIAN**

Telah disetujui sebagai hasil penelitian untuk memenuhi persyaratan Pendidikan
Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang

Malang, 26 Desember 2017

Pembimbing I



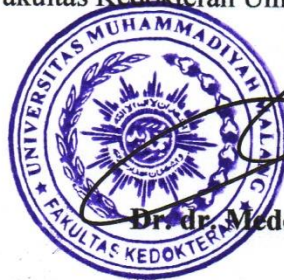
dr. Dian Yuliartha Lestari, Sp.PA

Pembimbing II



dr. Feny Tunjungsari, M.Kes

Mengetahui,
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang
Dekan,



Dr. dr. Meddy Setiawan, Sp.PD

PERNYATAAN ORISINALITAS

Karya tulis akhir ini adalah karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Emeraldalda Cintya Fikrotul Mar'ah

NIM : 201310330311021

Tanda tangan :

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'E' followed by a series of loops and a horizontal line at the end.

Tanggal : 26 Desember 2017

LEMBAR PENGUJIAN

Karya Tulis Akhir oleh Emeraldalda Cintya Fikrotul Mar'ah ini
telah diuji dan dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 21 Agustus 2017.

Tim Penguji




dr. Dian Yuliartha Lestari, Sp.PA

, Ketua



dr. Feny Tunjungsari, M.Kes

, Anggota



dr. Sulistyo Mulyo Agustini, Sp.PK

, Anggota

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh,

Puji Syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Gel Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus*) terhadap Sel Fibroblas dan Mononuklear pada Luka Eksisi Tikus Putih (*Rattus novergicus strain wistar*)”. Shalawat dan salam senantiasa tercurahkan pada junjungan Rasulullah Muhammad SAW yang telah membimbing umat manusia dari zaman gelap menuju jalan yang terang benderang yakni agama Islam.

Pada penulisan karya tulis akhir ini, penulis banyak mendapat bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada :

1. Dr. dr. Meddy Setiawan, Sp.PD, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang.
2. dr. Moch. Ma'roef, Sp.OG, selaku Pembantu Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang.
3. dr. Sri Adila Nurainiwati, Sp.KK, selaku Pembantu Dekan II Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang.
4. dr. Indra Setiawan Sp.THT-KL, selaku Pembantu Dekan III Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang dan dosen pembimbing

MEARS yang telah meluangkan waktunya dan memberikan tambahan ilmu sehingga tugas akhir ini dapat terselesaikan.

5. dr. Dian Yuliartha Lestari, Sp.PA, selaku dosen pembimbing I yang telah meluangkan waktu serta banyak memberikan masukan dan dukungan demi kesempurnaan penelitian ini sehingga tugas akhir ini dapat terselesaikan.
6. dr. Feny Tunjungsari, M.Kes selaku dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktu serta banyak memberikan masukan dan dukungan demi kesempurnaan penelitian ini sehingga tugas akhir ini dapat terselesaikan.
7. dr. Sulisty Mulyo Agustini, Sp.PK selaku dosen penguji proposal dan tugas akhir yang telah memberi tambahan ilmu dan kritik demi kesempurnaan penelitian ini.
8. dr. Gita Sekar Prihanti, M.PdKed selaku dosen pembimbing MEARS yang telah meluangkan waktunya dan memberikan tambahan ilmu sehingga tugas akhir ini dapat terselesaikan.
9. Keluarga tercinta Papa, Mama, Yovi dan Hafid, yang selalu memberikan perhatiannya, motivasi, semangat, dan doa yang tiada henti-hentinya kepada penulis.
10. Sahabat-sahabatku tersayang, Monica, Fitri, Ria, Cindy, Maya, Yua, Hilda, Diajeng, Yunike, Anta, Arina, Mira, serta sahabat-sahabatku yang tidak bisa disebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan motivasi, semangat dan doa kepada penulis.
11. Teman-teman angkatan 2013 “Gluteus Maximus”, banyak pengalaman berharga bersama kalian & telah mengajarkan banyak hal, terima kasih atas dukungan serta doanya selalu.

12. Pak Joko, Pak Yono, Bu Endah, Mas Didit, Mas Miftah, Mas Yono, Mbak Fat, Mbak Nuke, Mbak Citra, Mbak Deva terima kasih atas bantuannya.

13. Semua pihak yang terlibat langsung maupun tidak langsung yang tidak mampu penulis sebutkan satu-persatu, terimakasih atas dukungan dan doanya.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa masih banyak kekurangan pada penyusunan tugas akhir ini. Sehingga penulis sangat mengharapkan masukan dari berbagai pihak. Semoga tugas akhir ini bermanfaat bagi semua pihak. Aamiin.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh.

Malang, Agustus 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
LEMBAR PENGUJI	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Akademik	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Kulit	5
2.1.1 Anatomi dan Histologi Kulit	5
2.1.1.1 Epidermis	6
2.1.1.2 Dermis	7
2.1.1.3 Hipodermis atau Subkutis	8
2.1.2 Fungsi Kulit	9
2.2 Luka	11
2.2.1 Jenis Luka	12
2.2.1.1 Luka Akut	12
2.2.1.2 Luka Kronik	13
2.2.2 Penyembuhan Luka	13
2.2.2.1 Proses Penyembuhan Luka	14
2.2.2.2 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka	21
2.2.2.3 Gambaran Histologi Penyembuhan Luka pada Hari Ketujuh	21
2.3 Daun Kenikir (<i>Cosmos caudatus</i>)	23
2.3.1 Taksonomi Kenikir	23
2.3.2 Morfologi Kenikir	24
2.3.3 Kandungan Kenikir	24
2.3.4 Peran Daun Kenikir (<i>Cosmos caudatus</i>) dalam Proses Penyembuhan Luka	26
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
3.1 Kerangka Konsep	29
3.2 Hipotesis	32

BAB 4	METODE PENELITIAN	
4.1	Jenis Penelitian	33
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian	33
4.3	Populasi dan Sampel	33
4.3.1	Populasi	33
4.3.2	Sampel Penelitian	33
4.3.3	Replikasi	33
4.3.4	Teknik Pengambilan Sampel	35
4.3.5	Karakteristik Sampel Penelitian	36
4.3.5.1	Kriteria Inklusi	36
4.3.5.2	Kriteria Eksklusi	36
4.3.5.3	Kriteria <i>Drop Out</i>	36
4.3.6	Variabel Penelitian	36
4.3.6.1	Variabel Bebas	36
4.3.6.2	Variabel Terikat	36
4.3.7	Definisi Operasional	37
4.4	Alat dan Bahan Penelitian	38
4.4.1	Alat	38
4.4.2	Bahan	39
4.5	Prosedur Penelitian	40
4.5.1	Aklimatisasi	40
4.5.2	Pengelompokan Tikus	41
4.5.3	Pembuatan Ekstrak Daun Kenikir (<i>Cosmos caudatus</i>)	41
4.5.4	Penentuan Dosis Ekstrak Daun Kenikir (<i>Cosmos caudatus</i>)	41
4.5.5	Pembuatan Basis Gel	44
4.5.6	Perlakuan	45
4.5.7	Pengambilan Jaringan untuk Histopatologi	46
4.5.8	Perlakuan Setelah Tindakan	47
4.5.9	Pengamatan Hasil	47
4.6	Alur Penelitian	48
4.7	Analisis Data	49
4.7.1	Uji Normalitas	49
4.7.2	Uji Homogenitas	49
4.7.3	Uji <i>One way</i> ANOVA dan <i>Post hoc Bonferroni</i>	50
4.7.4	Uji Korelasi	50
BAB 5	HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN	
5.1	Hasil Penelitian	51
5.2	Analisis Data	54
5.2.1	Uji Asumsi Data	54
5.2.1.1	Normalitas Data	54
5.2.1.2	Homogenitas Data	54
5.2.2	Analisis MANOVA	55
5.2.3	Analisis Pos Hoc Bonferroni	55
5.2.4	Analisis Korelasi Pearson	57
BAB 6	PEMBAHASAN	
	PEMBAHASAN	58
BAB 7	KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1	Kesimpulan	66

7.2 Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	68
LAMPIRAN.....	71

DAFTAR TABEL

Tabel	Hal
aman	
2.1 Faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka	21
2.2 Kandungan nutrisi tumbuhan kenikir (<i>Cosmos caudatus</i>)	24
2.3 Kandungan mineral tumbuhan kenikir (<i>Cosmos caudatus</i>)	25
2.4 Kandungan bahan aktif tumbuhan kenikir (<i>Cosmos caudatus</i>)	25
2.5 Perbandingan kandungan <i>quercetin</i> beberapa sayuran di Indonesia.....	26
4.1 Formulasi Gel Ekstrak Daun Kenikir	42
4.2 Formulasi Basis Gel	45
5.1 Data Rata-rata Jumlah Sel Fibroblas pada Luka Eksisi Tikus Putih	52
5.2 Data Rata-rata Jumlah Sel Mononuklear pada Luka Eksisi Tikus Putih	52
5.3 Hasil Analisis <i>Multivariate Tests</i>	55
5.4 Hasil Analisis <i>Test of Between-Subject Effects</i>	55
5.5 Hasil Analisis Post Hoc Bonferroni	56
5.6 Hasil Analisis Korelasi Pearson	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Hal
aman	
2.1 Histologi Kulit Normal	9
2.2 Histologi Kulit Normal : Epidermis dan Dermis	9
2.3 Penyembuhan Luka pada Kulit	14
2.4 Agregasi Platelet, Degranulasi, dan Pembentukan <i>Fibrin Clot</i>	15
2.5 Aktivitas Neutrofil pada Fase Inflamasi Awal	17
2.6 Jaringan Granulasi	19
2.7 Fibroblas dan Serat Kolagen	21
2.8 Sel-sel Inflamasi Kronis	23
2.9 <i>Cosmos caudatus</i>	23
2.10 Histopatologi Penyembuhan Luka yang Diberi Perlakuan <i>Quercetin</i>	28
5.1 Sel Fibroblas dan Sel Inflamasi pada Luka Eksisi	51
5.2 Grafik Hasil Rerata Jumlah Sel Fibroblas dan Sel Mononuklear pada Luka Eksisi Tikus Putih Jantan	53

DAFTAR SINGKATAN

EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
IgG	: immunoglobulin-G
IL-10	: Interleukin-10
KEMENKES RI	: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
MN	: mononuklear
mRNA	: <i>messenger ribonucleic acid</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PMN	: polimorfonuklear
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
TGF- α	: <i>Transforming Growth Factor-α</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-β</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
UV	: <i>ultraviolet</i>

DAFTAR PUSTAKA

- Ajaykumar, T.V., Anandarajagopal, K., Sunilson, J.A.J., Arshad, A., Jainaf, R.A.M. and Venkateshan, N., 2012, *Anti-inflammatory activity of Cosmos caudatus*, Int J Univers Pharm Bio Sci, 1(2), pp.40-8.
- Albaayit, S. F. A., Abba, Y., Rasedee, A., & Abdullah, N., 2015, *Effect of Clausena excavata Burm. f.(Rutaceae) leaf extract on wound healing and antioxidant activity in rats*, Drug Design, Development and Therapy, 9, pp. 3507-3518.
- Alexandru I., 2011, *Experimental Use of Animals in Research*, Balneo Research Journal, Vol.2, Nr,1, pp. 527-530.
- Amna, O.F., Nooraaain, H., Noriham, A., Azizah, A.H. and Husna, R.N., 2013, *Acute and oral subacute toxicity study of ethanolic extract of Cosmos caudatus leaf in Sprague Dawley rats*, International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics, 3(4), p.301.
- Andarwulan, N., Batari, R., Sandrasari, D. A., Bolling, B., & Wijaya, H., 2010, *Flavonoid content and antioxidant activity of vegetables from Indonesia*, Food Chemistry, 121(4), pp. 1231-1235.
- Bioinformatics Research Group (BIRG), 2013, *Phyknome Cosmos caudatus*, Universiti Teknologi Malaysia, diakses pada 9 Meret 2017 dari : <http://mapping.fbb.utm.my/phyknome/node/6711>
- Bunawan, H., Baharum, S. N., Bunawan, S. N., Amin, N. M., & Noor, N. M., 2014, *Cosmos caudatus Kunth: A traditional medicinal herb*, Global Journal of Pharmacology, 8 (3), pp. 420-426.
- Cancer Chemoprevention Research Center UGM, 2010, ***Kenikir (Cosmos caudatus Kunth.)***, CCRC UGM, diakses pada 9 Maret 2017 dari : http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/en/?page_id=101
- Cheng, S. H., Barakatun-Nisak, M. Y., Anthony, J., & Ismail, A., 2015, *Potential medicinal benefits of Cosmos caudatus (Ulam Raja): A scoping review*, Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences, 20(10), pp. 1000-1006.
- Dahlan M.S., 2016, *Stastistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan*, ed 6, Epidemiologi Indonesia, Jakarta.
- David dan Arkeman, H, 2008, *Evaluation Of The Oral Toxicity Of Formaldehyde In Rats*, Universa Medicina, Vol 27, pp. 107.
- Dimaio, V. & Dana, S., 2006, *Handbook of Forensic Pathology*, CRC press, Florida.

- Doersch, K.M. & Newell-Rogers, M.K., 2017, *The impact of quercetin on wound healing relates to changes in αV and $\beta 1$ integrin expression*, Experimental Biology and Medicine, pp. 1-8.
- Dorai, A. A., 2012, *Wound care with traditional, complementary and alternative medicine*, Indian Journal of plastic surgery, 45(2), pp. 418.
- Eroschenko, V. P., 2010, *Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional*, terjemahan BU Pendiit, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Fitria, M., Saputra, D., & Revilla, G., 2014, *Pengaruh papain getah pepaya terhadap pembentukan jaringan granulasi pada penyembuhan luka bakar tikus percobaan*, Jurnal Kesehatan Andalas, 3(1), pp. 73-76.
- Gopalakrishnan, A., Ram, M., Kumawat, S., Tandan, S. K., & Kumar, D., 2016, *Quercetin accelerated cutaneous wound healing in rats by increasing levels of VEGF and TGF- $\beta 1$* , Indian J Exp Biol, 54(3), pp. 187-195.
- Guo, S. A., & DiPietro, L. A., 2010, *Factors affecting wound healing*, Journal of dental research, 89(3), pp. 219-229.
- Hanani, E., 2015, *Analisis Fitokimia*, Bab 2, EGC, Jakarta, pp. 10-16.
- Jones, J, 2013, *Winter's concept of moist wound healing: a review of the evidence and impact on clinical practice*, Journal of Wound Care, 14(4), pp. 273-276.
- Koh, T. J., & DiPietro, L. A., 2011, *Inflammation and wound healing: the role of the macrophage*, Expert reviews in molecular medicine, 13, e23.
- Madiyono, B, Moeslichan Mz, S, Sastroasmoro, S, Budiman I & Purwanto, H, 2014, *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*, Edisi 5, Sagung Seto, Jakarta, pp. 352-386.
- Manoj, G. S., & Murugan, K., 2012, *Wound healing activity of methanolic and aqueous extracts of Plagiochila beddomei Steph. thallus in rat model*, Indian J Exp Biol, 50, pp. 551-558.
- Martin, W.A., & Wysocki, A.B., 2008, *Rat Models of Skin Wound Healing, Sourcebook of Models for Biomedical Research*, pp 631-638.
- Mescher, A. L., 2013, *Junqueira's basic histology: text and atlas*, Mcgraw-hill Education, USA.
- Notoatmodjo S., 2012, *Metodologi Penelitian Kesehatan*, Ed. 1 Rev, Rineka Cipta, Jakarta, pp. 115-130.
- Pereira, R. F., & Bartolo, P. J., 2016, *Traditional therapies for skin wound healing*, Advances in wound care, 5(5), pp. 208-229.

- Rasdi, N. H. M., Samah, O. A., Sule, A., & Ahmed, Q. U., 2010, *Antimicrobial studies of Cosmos caudatus kunth.(compositae)*, Journal of Medicinal Plants Research, 4(8), pp. 669-673.
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), 2013, *Prevalensi Penyakit Tidak Menular*, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Samanta, R., Pattnaik, A. K., Pradhan, K. K., Mehta, B. K., Pattanayak, S. P., & Banerjee, S., 2016, *Wound healing activity of silibinin in mice*, Pharmacognosy Research, 8(4), pp. 298.
- Suryo, J., 2009. *Rahasia Herbal*, Mizan, Jakarta, pp. 5.
- The Internet Pathology Laboratory for Medical Education, 2017, *Normal Hystology & General Pathology*, The University of Utah Eccles Health Sciences Library, diakses pada 30 Maret 2017 dari : <http://library.med.utah.edu/WebPath/webpath.html>
- Tortora, G., & Derrickson, B., 2009, *Principles of anatomy and physiology*, ed 12, John Wiley & Sons, Inc., USA.
- United States Departement of Agriculture , 2017, *Cosmos caudatus Kunth wild cosmos*, diakses pada 9 Meret 2017 dari : <https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=COCA21>
- Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V., 2009, *The wound healing process: cellular and molecular mechanisms*, Journal of International Medical Research, 37(5), pp. 1528-1542.
- Wang, X., Ge, J., Tredget, E. E., & Wu, Y., 2013, *The mouse excisional wound splinting model, including applications for stem cell transplantation*, Nature protocols, 8(2), pp. 302-309.
- Weller, R. B., Hunter, H. J., & Mann, M. W., 2015, *The Function and Structure of the Skin, Clinical Dermatology*, 5th ed, Wiley & Sons, Inc., USA, pp. 7-29.
- Wisastra, R. and Dekker, F.J., 2014, *Inflammation, cancer and oxidative lipoxxygenase activity are intimately linked*, Cancers, 6(3), pp.1500-1521.
- Yoon, J.S., Chae, M.K., Lee, S.Y. & Lee, E.J., 2012, *Anti-inflammatory effect of quercetin in a whole orbital tissue culture of Graves' orbitopathy*, British Journal of Ophthalmology, 96(8), pp.1117-1121.
- Yusoff, N. A. H., Sanuan, F. M., & Rukayadi, Y., 2015, *Cosmos caudatus Kunth. extract reduced number of microflora in oyster mushroom (Pleurotus ostreatus)*, International Food Research Journal, 22(5), pp. 1837-1842.